

PENGUNAAN ETIL SELULOSA SEBAGAI POLIMER DALAM PREPARASI *MICROSPHERE*

Muhammad Fikri Arianda¹, Rise Desnita¹, Desy Siska Anastasia¹

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura
Jalan Prof. Dr. Hadari Nawawi, Pontianak 78124
Email: fikriard2509@gmail.com

ABSTRAK

Microsphere merupakan sistem penghantaran obat berupa partikel sferis kecil yang dapat meningkatkan bioavailabilitas dan meminimalisir efek samping obat konvensional. Etil selulosa merupakan polimer yang dapat digunakan untuk membentuk *microsphere* dan telah dilaporkan memiliki efisiensi penyerapan yang baik. Review artikel ini bertujuan untuk mengkaji efektivitas penggunaan polimer etil selulosa dalam pembuatan *microsphere* dengan berbagai zat aktif sehingga dapat dijadikan landasan untuk sistem penghantaran obat yang lebih efektif. Metode penulisan review ini bersifat studi pustaka. Sumber data yang digunakan pada review artikel ini adalah artikel dari jurnal nasional dan internasional mengenai penelitian penggunaan polimer etil selulosa dalam pembuatan *microsphere*. Penggunaan etil selulosa terbukti dapat membentuk *microsphere* sferis dengan ukuran $<1000\ \mu\text{m}$, memiliki persen yield dan efisiensi penyerapan yang baik. Dari hasil review diperoleh bahwa etil selulosa merupakan polimer yang efektif dalam pembuatan *microsphere*.

Kata Kunci: *Microsphere*, etil selulosa, efisiensi penyerapan, persen yield

THE USE OF ETHYLCELLULOSE AS THE POLYMER IN THE PREPARATION OF MICROSPHERE

Muhammad Fikri Arianda¹, Rise Desnita¹, Desy Siska Anastasia¹

Department of Pharmacy, Faculty Of Medicine, Tanjungpura University
Jalan Prof. Dr. Hadari Nawawi, Pontianak 78124
Email: fikriard2509@gmail.com

ABSTRACT

A microsphere is a drug delivery system in the form of small spherical particles that can increase bioavailability and minimize the side effects of conventional drugs. Ethylcellulose is a polymer that can be used to form microspheres and has been reported that have good entrapment efficiency. This review article aims to examine the effectiveness of using ethylcellulose polymers in the manufacture of microspheres with various active substances so that they can be used as the basis for a more effective drug delivery system. The method for writing this review is a literature study. The data sources used in this review article are articles from national and international journals regarding research on the use of ethylcellulose polymers in the manufacture of microspheres. The use of ethyl cellulose was proven to be able to form spherical microspheres with a size of $<1000\ \mu\text{m}$, having a good yield percent and entrapment efficiency. From the results of the review, it was found that ethylcellulose is an effective polymer in the manufacture of microspheres.

Keywords: Microsphere, ethylcellulose, entrapment efficiency, yield percent

Pendahuluan

Microsphere merupakan partikel sferis kecil dengan rentang ukuran 1-1000 μm , sifat alir baik dan terdiri dari polimer atau protein *biodegradable* maupun non *biodegradable*.^[1-4] Sediaan *microsphere* dapat meningkatkan bioavailabilitas dan meminimalisir efek samping obat konvensional.^[5] Sistem penghantaran dengan *microsphere* dapat menurunkan ukuran partikel sehingga kelarutan akan meningkat, menghantarkan obat dengan akurat (*targeting*), melindungi obat yang tidak stabil dan melindungi lambung dari iritasi akibat efek samping obat.^[2,3] Keuntungan tersebut disebabkan oleh sistem mikroenkapsulasi pada *microsphere* menggunakan polimer yang memiliki sifat karakteristik yang khas.^[6]

Etil selulosa merupakan polimer yang dapat digunakan untuk membentuk *microsphere* dan telah dilaporkan memiliki efisiensi penyerapan yang baik.^[7] Dalam preparasi *microsphere*, etil selulosa digunakan sebagai bahan matriks untuk mencapai pelepasan obat yang terkontrol

karena stabil secara kimia, tidak larut dalam air, fleksibel, bersifat non-toksik, *non-irritant* dan murah. Obat yang disalut dengan etil selulosa biasanya lepas secara lambat, namun kecepatan pelepasannya meningkat seiring dengan bertambahnya luas permukaan.^[8] Etil selulosa juga dilaporkan tahan terhadap asam, sehingga dapat melindungi obat yang tidak stabil terhadap pH asam saat berada di lambung.^[9] Artikel ini bertujuan untuk mengkaji efektivitas penggunaan polimer etil selulosa dalam pembuatan *microsphere* dengan berbagai zat aktif sehingga dapat dijadikan landasan untuk sistem penghantaran obat yang lebih efektif.

Metode

Metode penulisan review ini bersifat studi pustaka. Sumber data yang digunakan pada review artikel ini adalah artikel dari jurnal nasional dan internasional mengenai penelitian penggunaan polimer etil selulosa dalam pembuatan *microsphere*. Proses pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan bantuan mesin pencari google, tepatnya pada google scholar. Penulisan didasarkan pada topik yang dibahas, sumber data berhubungan satu dengan lainnya dan relevan dengan permasalahan yang dibahas, serta mendukung penulisan *review*.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Fisik *Microsphere*

Microsphere yang berhasil terbentuk memiliki ciri yang khas, yaitu partikel yang berbentuk sferis dengan rentang ukuran pada umumnya 1-1000 μm .^[2] *Microsphere* yang dibuat dengan polimer etil selulosa dengan berbagai zat aktif memiliki ukuran partikel yang bervariasi (tabel I), namun penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *microsphere* yang terbentuk telah memenuhi syarat ukuran partikel *microsphere* ($<1000 \mu\text{m}$). Analisis menggunakan Scanning electron microscope (SEM) menunjukkan bahwa kelima *microsphere* yang dibuat dengan polimer etil selulosa menghasilkan *microsphere* dengan bentuk sferik.^[10–14] Losartan, glipizid dan pregabalin memiliki bentuk permukaan yang halus. Semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan maka akan semakin halus permukaan *microsphere* yang terbentuk.^[11] *Microsphere* zidovudin memiliki karakter *microsphere* berpori, sedangkan pada *microsphere* natrium diklofenak menunjukkan bahwa terdapat agregat pada *microsphere* yang terbentuk.^[10,13]

No	Zat Aktif	Ukuran Partikel (μm)
1	Natrium Diklofenak	382.45 - 998.15
2	Kalium Losartan	84,24 – 88,42
3	Pregabalin	844,4 – 989,7
4	Zidovudin	221 - 448
5	Glipizid	301 - 400

Persen Yield

Persen *yield* merupakan perbandingan bobot *microsphere* kering dengan bobot *microsphere* teoritis.^[15] Persen *yield* menunjukkan jumlah rendemen *microsphere* yang diperoleh dari metode pembuatan yang digunakan. Persen *yield* dihitung dengan menggunakan rumus^[16]:

$$\% \text{Yield} = \frac{\text{Bobot } microsphere \text{ kering}}{\text{Bobot } microsphere \text{ teoritis}} \times 100\% \dots\dots\dots [16]$$

Bobot *microsphere* kering adalah bobot *microsphere* yang ditimbang setelah *microsphere* dikeringkan, sedangkan bobot *microsphere* teoritis yaitu bobot zat aktif ditambah dengan bobot polimer yang digunakan saat pembuatan.

Penggunaan polimer etil selulosa dalam pembuatan *microsphere* dapat menghasilkan jumlah rendemen yang bervariasi. Hal ini dipengaruhi oleh zat aktif, metode pembuatan dan rasio zat aktif terhadap polimer.^[17,18] Persen *yield microsphere* optimal yang dihasilkan dari beberapa zat aktif yang dibuat dengan polimer etil selulosa dapat dilihat pada tabel.

No	Zat Aktif	Rasio Zat Aktif Terhadap Polimer	Persen Yield (%)
1	Natrium Diklofenak	1 : 2	80.34 ± 0.86
2	Kalium Losartan	1 : 6	96.33 ± 0.69
3	Pregabalin	1 : 3	91.8 ± 0.85
4	Zidovudin	0,5 : 1	73,39 ± 2
5	Glipizid	1 : 1,4	96,3

Setiap zat aktif membutuhkan jumlah perbandingan dengan polimer yang berbeda untuk menghasilkan jumlah rendemen yang optimal, hal ini dikarenakan Setiap senyawa memiliki karakteristik yang khas. Penggunaan polimer etil selulosa dalam pembuatan *microsphere* terbukti memberikan rendemen yang baik (diatas 80%), kecuali zidovudin. Hal ini dapat disebabkan oleh

metode pembuatan *microsphere*, karena pemilihan metode sangat berpengaruh terhadap rendemen yang dihasilkan.

Peningkatan jumlah rasio etil selulosa yang digunakan dapat meningkatkan persen yield yang diperoleh (pada zat aktif kalium losartan, natrium diklofenak dan pregabalin), Namun pada glipizid dan zidovudin peningkatan rasio polimer terhadap obat dapat menurunkan persen yield dimana pada glipizid dengan perbandingan zat aktif terhadap polimer sebesar 1 : 1,6 hanya menghasilkan persen yield sebesar 94,2%.

Efisiensi Penjerapan

Efisiensi penjerapan atau *entapment efficiency* (EE) merupakan angka yang menggambarkan persentase obat yang berhasil terjepap dalam *microsphere*.^[19] Berdasarkan review artikel yang dilakukan *microsphere* yang dibuat dengan polimer etil selulosa memiliki efisiensi penjerapan yang bervariasi. Penelitian Sharma, dkk menunjukkan bahwa *microsphere* glipizid yang dipreparasi menggunakan etil selulosa menghasilkan efisiensi penjerapan tertinggi sebesar $94.8 \pm 0.11\%$ dengan menggunakan perbandingan zat aktif terhadap polimer sebesar 1 : 1,8.^[7] Berdasarkan hasil penelitian Nethaji, dkk *microsphere* natrium diklofenak yang dibuat dengan polimer etil selulosa menghasilkan efisiensi penjerapan yang baik, yaitu sebesar $93.48 \pm 0.74\%$.^[10] Asif, dkk juga melaporkan bahwa *microsphere* kalium losartan dengan polimer etil selulosa menghasilkan *microsphere* dengan jumlah zat aktif terjepap sebesar $91.32 \pm 2.92\%$.^[11] Penelitian Yasin, dkk menunjukkan bahwa *microsphere* etil selulosa pregabalin menghasilkan *microsphere* dengan efisiensi penjerapan sebesar $84.25 \pm 0.80\%$.^[12] Efisiensi penjerapan *microsphere* etil selulosa dengan berbagai zat aktif dapat dilihat pada tabel III.

Hasil penelitian yang telah dipaparkan menunjukkan bahwa efisiensi penjerapan *microsphere* dipengaruhi oleh senyawa zat aktif. Tidak semua zat aktif cocok dibuat dalam *microsphere* dengan polimer etil selulosa. Hal ini dibuktikan Rao, dkk yang melaporkan bahwa *microsphere* etil selulosa dengan zat aktif zidovudin menghasilkan *microsphere* dengan efisiensi penjerapan yang rendah, yaitu hanya sebesar $54 \pm 3\%$.^[13] Rasio obat terhadap polimer yang digunakan juga mempengaruhi efisiensi penjerapan. Efisiensi penjerapan akan meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi polimer. Peningkatan konsentrasi polimer hingga konsentrasi optimal akan meningkatkan efisiensi penjerapan zat aktif dalam *microsphere* dan akan menurun ketika polimer yang digunakan melebihi konsentrasi optimal. Peningkatan efisiensi terjadi

karena peningkatan jumlah zat aktif yang terjerap dalam *microsphere* yang dibentuk oleh polimer, sedangkan penurunan efisiensi penjerapan terjadi akibat meningkatnya ketebalan lapisan dinding *microsphere* yang terbentuk dan viskositas medium hingga menyulitkan zat aktif untuk berdifusi dan terperangkap dalam *microsphere*. Di sisi lain, peningkatan polimer akan meningkatkan kecepatan terbentuknya dinding *microsphere* yang menyebabkan turunnya kadar zat aktif dalam *microsphere* karena belum sempat berdifusi masuk ke dalam *microsphere*.^[20,21]

No	Zat Aktif	Rasio Zat Aktif Terhadap Polimer	Efisiensi Penjerapan (%)
1	Glipizid	1 : 1,8	94.8 ± 0.11
2	Natrium Diklofenak	1 : 1	93.48 ± 0.74
3	Kalium Losartan	1 : 6	91.32 ± 2.92
4	Pregabalin	1 : 3	84.25 ± 0.80
5	Zidovudin	0,5 : 1	54 ± 3

Kesimpulan

Microsphere merupakan sistem penghantaran obat berupa partikel sferis kecil yang dapat meningkatkan bioavailabilitas dan meminimalisir efek samping obat konvensional. Etil selulosa merupakan salah satu polimer yang dapat digunakan untuk membuat *microsphere*. Berdasarkan hasil penelitian dan pemaparan diatas, dapat disimpulkan bahwa etil selulosa merupakan polimer yang efektif dalam pembuatan *microsphere*. Keefektifan etil selulosa telah diuji dengan berbagai zat aktif, sehingga dapat digunakan untuk sistem penghantaran obat yang lebih efektif.

Daftar Pustaka

1. Prasad BSG, Gupta V, Devanna N, Jayasurya K. *Microsphere* as drug delivery system - a review. JGTPS 2014;5(3):1961–72.
2. Kadam N, Suvarna V. *Microsphere*: A Brief Review. Asian J Biomed Pharm Sci 2015;5(47):13–9.
3. Virmani T, Gupta J. Pharmaceutical application of *microspheres*: an approach for the treatment of various diseases. 2017;8(8):3252–60.
4. Sharma N, Purwar N, Gupta PC. *Microspheres* as drug carriers for controlled drug delivery : a review. Int J Pharm Sci Res 2015;6(11):4579–87.
5. Saurabh, Devi N, Sharma T, Sharma R. *Microsphere* : types of *microsphere* , method of preparation and application on brief review. World J Pharm Res 2016;5(8):458–71.
6. Mazumder R, Sharma M, Mishra A. Formulation and evaluation of floating *microsphere* of amlodipine besylate by using ethylcellulose and hpmc. Pharmacophore 2014;5(4):602–9.
7. Sharma M, Choudhury PK, Dev SK, Srivastava R. Formulation & evaluation of Ethyl Cellulose *microspheres* containing Glipizide by emulsification method. Eur J Biomed Pharm Sci 2017;4(8):581–6.
8. Wu JH, Wang XJ, Li SJ, Ying XY, Hu JB, Xu XL, et al. Preparation of ethyl cellulose *microspheres* for sustained release of sodium bicarbonate. Iran J Pharm Res 2019;18(2):556–68.
9. Wasilewska K, Winnicka K. Ethylcellulose-a pharmaceutical excipient with multidirectional application in drug dosage forms development. Materials (Basel) 2019;12(3386):1–21.
10. Nethaji R, Shanub P, Manikandan P, Surendiran NS, Babu G. Preparation and characterization of Ethyl Cellulose *microspheres* containing Diclofenac Sodium. Int J Res Pharm Nano Sci 2016;5(4):224–34.
11. Asif HM, Kumar RA, Rama Rao T, Anjum M. Preparation and evaluation of ethylcellulose *microspheres* prepared by solvent evaporation technique. Int J Pharm Pharm Sci 2014;6(7):264–6.
12. Yasin H, Al-Taani B, Salem M. Preparation and characterization of ethylcellulose *microspheres* for sustained-release of pregabalin. Res Pharm Sci 2021;16(1):1–15.

13. Rama Rao K, Senapati P, Das MK. Formulation and in vitro evaluation of ethyl cellulose *microspheres* containing zidovudine. J Microencapsul 2005;22(8):863–76.
14. Sharma M, Choudhury PK, Dev SK, Srivastava R. Formulation & evaluation of ethyl cellulose *microspheres* containing glipizide by emulsification method. 2017;4(8):581–6.
15. Hariyadi DM, Hendradi E, Piay OLV. Optimasi mikrosfer Ovalbumin-Alginat yang diproduksi dengan teknik aerosolisasi. Pharma Sci 2013;2(1):21–30.
16. Deshmukh PPM, Barhate AN. Formulation and evaluation of *microspheres* of Glibenclamide by ionotropic gelation method. Indo Am J Pharm Res 2017;7(9):471–9.
17. Dhakar RC, Maurya SD, Sagar B, Bhagat S, Prajapati SK, Jain CP. Variables influencing the drug entrapment efficiency of *microspheres*: A pharmaceutical review. Sch Res Libr 2010;2(5):102–16.
18. Trivedi P, Verma A, Garud N. Preparation and characterization of aceclofenac *microspheres*. Asian J Pharm 2008;2(2):110–5.
19. Gaikwad VL, Choudhari PB, Bhatia NM, Bhatia MS. Characterization of Pharmaceutical Nanocarriers: In Vitro and Iv Vivo Studies. In: Nanomaterials for Drug Delivery and Therapy. New York: William Andrew; 2019. page 33–58.
20. Saxena A, Gaur K, Singh V, Singh RK, Dashora A. Floating *microspheres* as drug delivery system. Am J Pharm Pharm Sci 2014;1(2):27–36.
21. Joshi AK, Mehta TJ, Patel MR, Patel KR, Patel NM. Design and development of gastroretentive floating *microspheres* of glipizide. Der Pharm Lett 2011;3(5):189–201.